

Drukowane postacie leku – nowa perspektywa dla farmacji szpitalnej

Jolanta Pyteraf, Witold Jamróz, Renata Jachowicz

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Jolanta Pyteraf, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: jolanta.pyteraf@uj.edu.pl

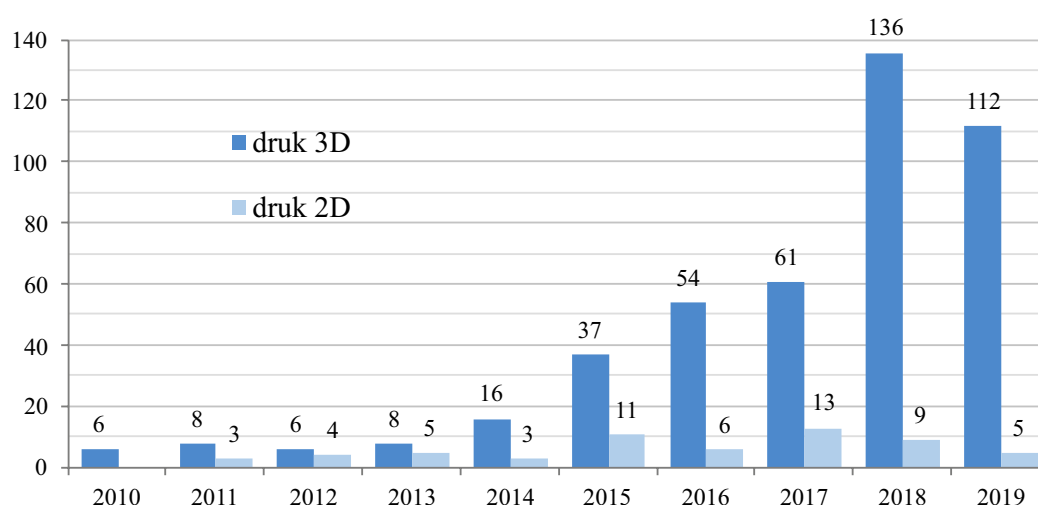
Printing technologies in pharmaceutical compounding as a new perspective for hospital pharmacy • The possibility of preparing drugs based on two- and three-dimensional printing technologies have recently been explored in the pharmaceutical field. Possibility of implementation of printing techniques in the preparation of compounded drugs, especially in a hospital pharmacy, was the object of this review. Printing technologies allow production of complex drug products in a single process. Therefore, this technology can become an innovative method preparation of compounded drugs adapted to patients with special therapeutic needs.

Keywords: three-dimensional printing, two-dimensional printing, compounded drugs, printed drugs, hospital pharmacy.

© Farm Pol, 2019, 75 (9): 502–509

Wprowadzenie

Jednym z kierunków kształtujących obecnie prace badawczo-rozwojowe w technologii farmaceutycznej jest projektowanie leku w oparciu o metody druku przestrzennego. Zainteresowanie tą tematyką znacznie wzrosło w 2015 r., kiedy to pierwszy preparat Spritam®, wytworzony metodą druku 3D, został zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) i zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych [1]. W bazie danych *Web of Science* znajduje się łącznie 571 prac naukowych o tematyce związanej z zastosowaniem druku dwu- oraz trójwymiarowego w dziedzinie farmacji i farmakologii, z czego 503 opublikowanych zostało od 2010 r. (stan na 19 sierpnia 2019 r.). Przedstawione na **rycynie 1**



Rycina 1. Liczba publikacji z zakresu druku 2D oraz 3D od roku 2010, z dziedziny farmacja i farmakologia, Thomson Reuters Web of Science – na 19 sierpnia 2019 r.

Figure 1. The number of publications related to 2D and 3D printing technology since 2010, pharmacology and pharmacy, Thomson Reuters Web of Science (August 19, 2019).

dane wskazują na ponad 20-krotny wzrost liczby publikacji związanych z tą tematyką, wydanych w 2018 r. w porównaniu z rokiem 2010.

Druk przestrzenny jest to nowatorska metoda sporządzania m.in. tabletek, filmów ODF poprzez dodawanie i zestalanie warstw surowca bez użycia form i odlewów. W chwili obecnej proponowanych jest kilka technik sporządzania postaci leku o różnych właściwościach strukturalnych. Badania dotyczą przede wszystkim postaci leku, które w kolejnych etapach mogłyby być produkowane na skalę przemysłową. Jednakże zwraca się również uwagę na możliwość zastosowania niektórych technik do sporządzania leków recepturowych, zwłaszcza w warunkach apteki szpitalnej [2–4]. Powszechnie znany jest problem dostępności leku dla populacji o szczególnych potrzebach terapeutycznych, tj. z grupy pacjentów pediatrycznych, geriatrycznych, onkologicznych, chorych na demencję itp. Przygotowanie leku np. w odpowiedniej formie dogodnej do aplikacji, zawierającej ściśle określoną dla pacjenta dawkę substancji leczniczej, wpisuje się w szerszy zakres opracowania leku skoncentrowanego na pacjencie – *patient-centric pharmaceutical design*. W świetle różnych problemów recepturowych, sporządzanie leków, zwłaszcza form stałych, metodą druku płaskiego lub przestrzennego może stanowić perspektywę wdrażania nowych technik w zakresie receptury aptecznej.

Metody druku płaskiego i przestrzennego mogą stanowić innowacyjne rozwiązanie w procesie sporządzania niewielkich serii leków dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjentów dzięki możliwości łatwej modyfikacji procesu wytwarzania

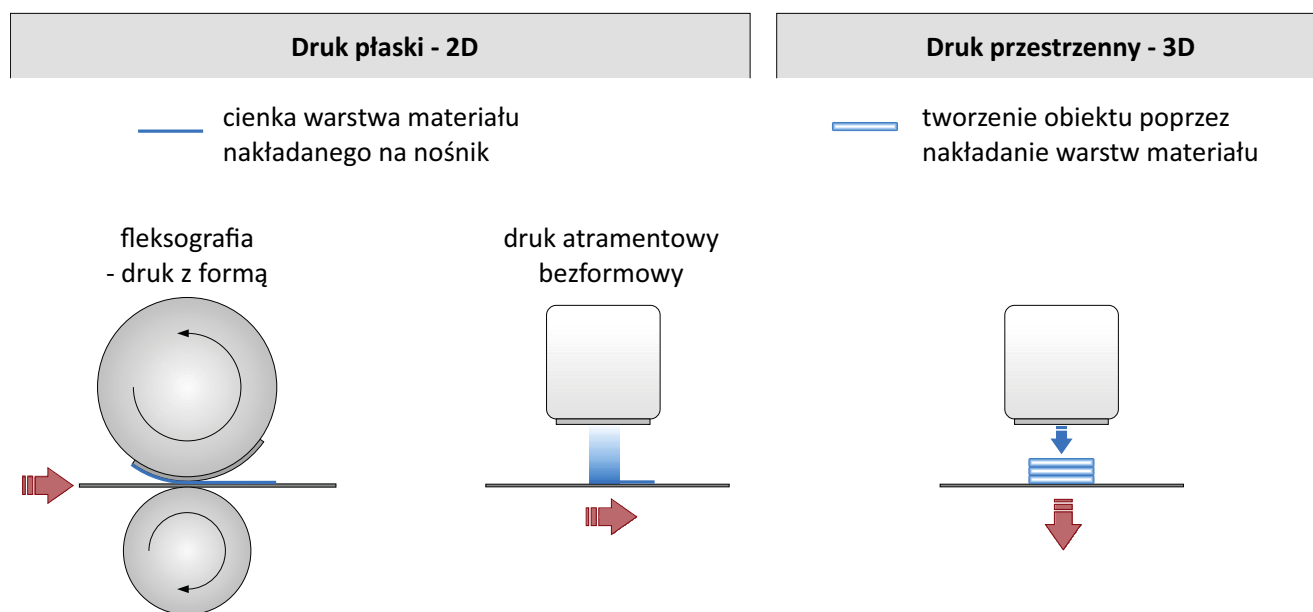
postaci leku [2, 5]. W trakcie druku dwuwymiarowego dochodzi do transferu pojedynczej warstwy farby na podłoże drukowe, natomiast w przypadku druku przestrzennego istnieje możliwość wielokrotnego nakładania warstw, dzięki czemu tworzony jest obiekt przestrzenny (**rycina 2**). Podejmowane próby zastosowania technik druku 2D i 3D w opracowaniu postaci leku wiązały się z modyfikacją komercyjnie dostępnych urządzeń drukujących [6]. W prowadzonych badaniach stosowano substancje pomocnicze wchodzące w skład produktów leczniczych wytwarzanych na skalę przemysłową.

Druk 2D

Druk dwuwymiarowy realizowany jest poprzez analogowe lub cyfrowe techniki powielania tekstu i grafiki. Uznaje się, że pierwsza przemysłowa technologia druku została opracowana i wdrożona w XV w. przez Johanna Gutenberga [7]. Norma ISO 12637-1 wyróżnia 22 techniki druku płaskiego usystematyzowane w trzech kategoriach procesu drukowania: bezfarbowego, bezformowego oraz z formą [8]. Biorąc pod uwagę konstrukcję urządzeń oraz sposób ich działania, do wytwarzania form leków przydatne mogą być 2 metody, tj. fleksografia, należąca do druku z zastosowaniem formy wypukłej, oraz tzw. druk atramentowy jako przykład druku bezformowego.

Druk atramentowy

Technologia druku atramentowego jest zwykle klasyfikowana ze względu na system podawania



Rycina 2. Systemy druku płaskiego i przestrzennego.
Figure 2. Two- and three-dimensional printing systems.

Tabela 1. Przykłady badań dotyczących zastosowania druku atramentowego w procesie wytwarzania produktów leczniczych.

Table 1. Examples of research studies on the use of inkjet printing in drugs manufacturing process.

Skład nanoszonego lepiszcza	Cel badania	Piśmiennictwo
Indometacyna i L-arginina rozpuszczone w glikolu propylenowym i DMSO	Precyzyjne naniesienie określonej dawki substancji leczniczej na nośnik, preparat wykazuje stabilność w ciągu 6-miesięcznego okresu przechowywania.	[12]
Sól sodowa lewotyrosyny, sól sodowa liotyroniny, etanol, DMSO, glikol propylenowy	Naniesienie określonych ilości liotyroniny (15–50 µg) oraz lewotyrosyny (60–180 µg) na filmy placebo wykonane z HPMC.	[13]
Propranolol, glikol propylenowy, woda, niebieski barwnik	Porównanie nośników o różnym składzie pod względem przydatności do druku atramentowego.	[14]
Glikol propylenowy, węglan propylenu, niebieski barwnik	Sprawdzenie możliwości zastosowania druku atramentowego do ciągłej produkcji filmów ODF.	[15]

Tabela 2. Przykłady nośników badanych pod kątem zastosowania do tzw. druku atramentowego.

Table 2. Examples of carriers tested for inkjet printing drug compounding.

Materiał nośnikowy	Piśmiennictwo
Filmy z hydroksypropylometacelulozą (HPMC) i glicerolem	[13, 15]
Filmy z HPMC	[16]
Filmy z HPMC, krospowidonu, glicerolu i wody	[17]
Papier ksero	[17]
Nieprzepuszczalna dla wody folia przezroczysta	[18]
Papier cukrowy	[18]
Filmy z hydroksypropylcelulozy (HPC)	[18]
Filmy z politereftalanu etylenu (PET)	[18]
Filmy octanowe	[19]
Filmy ze skrobi ziemniaczanej	[19]

atramentu jako druk ciągły (ang. *continuous inkjet printing*, CIJ), w trakcie którego atrament jest podawany na nośnik w sposób ciągły lub jest zawracany do głowicy drukującej oraz druk, podczas którego krople atramentu generowane są tylko w trakcie procesu nakładania na nośnik – *drop-on-demand* (DOD) [9]. Analogicznie jak w przypadku druku na papierze, odpowiednio zmodyfikowane głowice drukarek atramentowych mogą być stosowane do precyzyjnego nanoszenia niewielkich ilości roztworu lub zawiesiny substancji leczniczej na obojętne nośniki, zgodnie z przygotowanym wcześniej projektem komputerowym [5, 9]. W zależności od budowy głowicy urządzenia, lepiszcze stanowiące „atrament”, zawierające

jedną lub kilka substancji leczniczych, powinno charakteryzować się optymalnymi właściwościami fizykochemicznymi takimi jak lepkość, temperatura wrzenia oraz napięcie powierzchniowe [10, 11]. Dzięki dużej precyzji i dokładności procesu drukowania, nanoszone mogą być m.in. substancje silnie działające, stosowane w małych dawkach, jak np. hydrochlorotiazyd i enalapryl [11], indometacyna [12] oraz hormony tarczycy [13] (tabela 1).

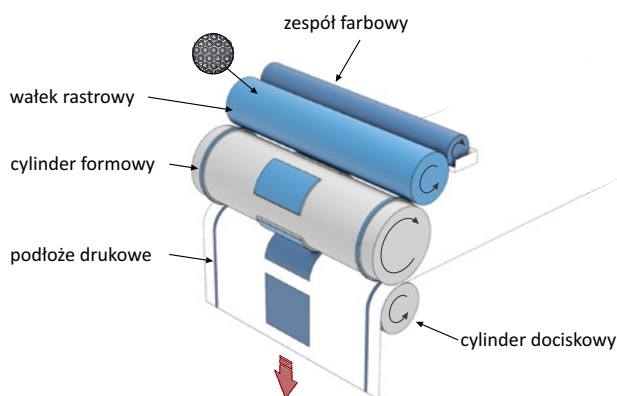
Ilość substancji leczniczej, jaka może być naniesiona w procesie druku, zależy od składu i właściwości lepiszcza oraz nośnika, który powinien charakteryzować się odpowiednią porowatością i chłonnością. W tabeli 2 przedstawiono przykłady materiałów nośnikowych badanych pod kątem zastosowania w procesie wytwarzania postaci leku przy użyciu metod tzw. druku atramentowego.

Druk atramentowy jest drukiem powierzchniowym. Ze względu na ograniczoną chłonność nośnika naniesienie dużej dawki substancji leczniczej wiąże się ze zwiększeniem powierzchni nadruku lub ze wzrostem stężenia substancji leczniczej w lepiszczu.

Zmiana składu nanoszonego lepiszcza skutkuje koniecznością dokładnego oczyszczenia głowicy drukującej oraz wypłukania pozostałości poprzedniej formułacji w celu uniknięcia kontaminacji. Wymaga to dodatkowych czynności obsługowych związanych z zastosowaniem rozpuszczalników, kontrolą procesu czyszczenia oraz utylizacją jego pozostałości. W celu uniknięcia wyżej wymienionych utrudnień można zastosować wymienne głowice przeznaczone do nanoszenia różnych substancji leczniczych [2].

Fleksografia

Fleksografia stanowi metodę druku z formą wypukłą, w której lepiszcze zawierające substancję leczniczą nanoszone jest na nośnik przy zastosowaniu układu obrotowych cylindrów oraz elastycznej formy drukowej o odpowiedniej fakturze (rycina 3). Substancje stałe mogą być rozpuszczone lub zawieszone w wodzie, etanolu lub glikolu propylenowym. Do parametrów mających wpływ na jakość wydruku i ilość naniesionej substancji



Rycina 3. Schemat działania drukarki fleksograficznej.

Figure 3. Flexographic printing process.

leczniczej należą właściwości nanoszonego materiału takie jak: lepkość, napięcie powierzchniowe oraz szybkość parowania [17]. Utwardzenie lepszczacza może zachodzić poprzez odparowanie rozpuszczalnika lub pod wpływem działania promieniowania UV [9]. Metodę tę, podobnie jak techniki druku atramentowego, można stosować do nanoszenia substancji leczniczej na filmy lub papier ryżowy [20].

Na ilość nanoszonego w procesie druku lepszczacza wpływa również powierzchnia kontaktu cylindra formowego z materiałem nośnikowym, stanowiącym podłoże drukowe (rycina 3). Powoduje to konieczność wytworzenia oraz magazynowania odpowiednich form drukujących przeznaczonych do sporządzania preparatów zawierających określoną dawkę substancji leczniczej.

Druk 3D

Druk 3D, określany mianem technologii addytywnej, w odróżnieniu od „płaskiego” druku dwuwymiarowego obejmuje procesy związane z tworzeniem obiektów przestrzennych. Pierwszy patent na drukarkę 3D, którego autorem był Charles Hull, został przyznany w 1986 r. [21]. Pojęcie druku przestrzennego obejmuje wiele rodzajów metod wytwarzania obiektów różniących się między sobą materiałem, z którego powstaje wydruk, dokładnością odwzorowania projektu lub sposobem nakładania warstw (rycina 4). Niezależnie od stosowanej metody, w procesie tworzenia wydruku wyróżnia się następujące etapy:

1. utworzenie cyfrowego modelu trójwymiarowej struktury,
2. „pocięcie” modelu na warstwy,

3. eksport pliku do odpowiedniego formatu zależnego od oprogramowania drukarki,
4. wydruk obiektu przez urządzenie drukujące,
5. obróbka końcowa, zależna od zastosowanej metody druku.

Spośród wymienionych na rycinie 4 metod formowania przyrostowego w technologii farmaceutycznej zastosowanie mogą znaleźć przede wszystkim:

- ekstruzja termoplastycznych polimerów – *Fused deposition modeling* (FDM) [22–24],
- ekstruzja w temperaturze pokojowej – *Pressure-Assisted Microsyringes Printing* (PAM) – materiał do druku stanowić może pasta lub żel [2, 25–27],
- sklekanie cienkiej warstwy proszku przy zastosowaniu odpowiedniego lepszczacza – *Binder jetting* [1, 28],
- selektywne spiekanie warstw proszku przy zastosowaniu wiązki lasera – *Selective laser sintering* (SLS) [29],
- stereolitografia – *Stereolithography* – fotopolimerizacja światłoutwardzalnych żywic przy zastosowaniu promieniowania UV [30].

Metody druku 3D oparte na ekstruzji

Ekstruzję można przeprowadzić w temperaturze pokojowej lub po ogrzaniu materiału. W pierwszym przypadku materiałem do druku jest żel lub pasta, która jest nakładana w formie warstw i po odparowaniu rozpuszczalnika tworzy drukowany obiekt. Procesy prowadzone w podwyższonej temperaturze opierają się na wytłaczaniu upłynnionych w odpowiedniej temperaturze termoplastycznych polimerów [31] (tabela 3).

W metodzie FDM materiał wprowadzany jest do drukarki w postaci filamentu, który w głowicy

Tabela 3. Przykłady badań dotyczących zastosowania metod druku przestrzennego do wytwarzania produktów leczniczych.

Table 3. Examples of research studies on the use of 3D printing technology in drugs manufacturing process.

Ekstruzja termoplastycznych polimerów		
Skład filamentu	Cel i efekt badania	Piśmiennictwo
Kollidon® VA 64, Kollidon® 12PF, PEG 1500, mannitol, ramipryl, węglan magnezu	Opracowanie składu filamentu o właściwościach termoplastycznych w temperaturze 90°C w celu zapewnienia stabilności termolabilnej substancji leczniczej.	[22]
PVA	Uzyskanie efektu opóźnienia uwalniania substancji czynnej poprzez wydruk kapsułek o różnej grubości ścianek.	[23]
Arypiazol, PVA	Zastosowanie metody FDM do sporządzenia filmów rozpadających się w jamie ustnej z substancją leczniczą w formie amorficznej postaci.	[24]
Ekstruzja w temperaturze pokojowej		
Skład pasty/żelu	Cel i efekt badania	Piśmiennictwo
Dipirydamol, HPMC, MCC, laktoza, PVP	Wytworzenie tabletek flotacyjnych.	[25]
1. gwajafenezyna, HPMC, sodowy glikolan skrobi, MCC 2. gwajafenezyna, HPMC	Druk dwuwarstwowych tabletek z warstwą o natychmiastowym (1) i przedłużonym (2) uwalnianiu substancji leczniczej.	[26]
1. nifedypina/glipizyd, PEG 6000, HPMC, laktoza, trometamina 2. kroskarmeloza sodowa, sodowy glikolan skrobi, PVP K30, mannitol 3. octan celulozy, mannitol, PEG 6000 4. kaptopryl, HPMC, laktoza, MCC, chlorek sodu	Druk tabletek zawierających 3 substancje lecznicze: nifedypinę i glipizyd (1) uwalniane z kinetyką pierwszego rzędu oraz kaptopryl (4) – z kinetyką zerowego rzędu.	[27]

Rycina 4.
Przykłady technologii druku 3D
wybrane ze względu na sposób
tworzenia warstw.

Figure 3.
3D printing
technologies.

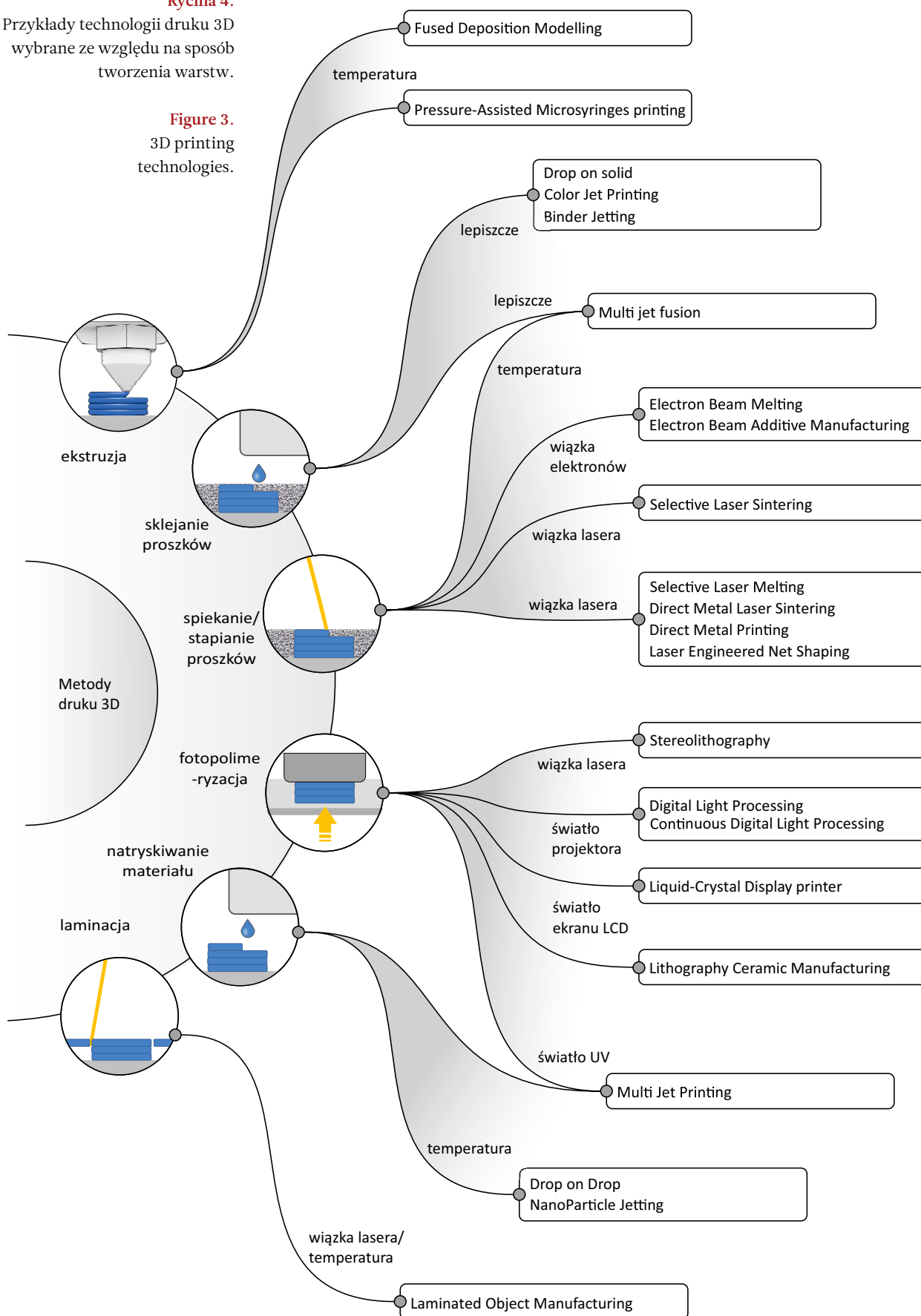


Tabela 4. Porównanie wad i zalet wybranych metod druku 2D oraz 3D.

Table 4. Comparison of the advantages and disadvantages of selected 2D and 3D printing techniques.

Zalety	Wady
Druk atramentowy	
Duża precyzja procesu, łatwa modyfikacja dawki. Niski koszt i wysoka szybkość druku [10]. Możliwość nanoszenia niewielkich ilości jednej lub kilku substancji czynnych [11]. Minimalizacja ilości generowanych odpadów [33].	Wpływ właściwości nośnika na jakość wydruku. Zatykanie się dysz [10]. Brak możliwości naniesienia dużej dawki substancji leczniczej. Konieczność zachowania odpowiednich właściwości fizykochemicznych lepiszcza [11].
Fleksografia	
Duża szybkość druku [17]. Duża precyzja wydruku, możliwość nanoszenia małych dawek substancji leczniczej [34]. Możliwość rozpuszczenia lub zawieszenia substancji leczniczej w lepiszczu. Równomierne nanoszenie materiału. Możliwość nadruku substancji termolabilnych [35].	Wpływ właściwości nośnika na jakość wydruku [17]. Konieczność zastosowania lepiszcza o odpowiednich właściwościach fizykochemicznych. Wpływ wielkości cząstek zawieszonych oraz kąta styku rolki drukującej z materiałem na ilość nanoszonej substancji leczniczej. Ograniczenie rozdzielczości przez możliwe odkształcenia elastycznej formy [34]. Brak możliwości naniesienia dużej dawki substancji leczniczej [35].
Ekstruzja w temperaturze pokojowej	
Brak konieczności zastosowania wysokiej temperatury. Duża możliwość modyfikacji składu formułacji [25] i szybkości uwalniania substancji czynnej [26]	Niższa wytrzymałość mechaniczna drukowanych tabletek w porównaniu produktami otrzymanymi przez kompresję proszków [26]. Konieczność uzyskania gładkiej i homogennej pasty [27]. Ryzyko obecności resztek rozpuszczalników w wydrukowanym produkcie [36].
Ekstruzja termoplastycznych polimerów	
Niski koszt urządzeń. Łatwa modyfikacja parametrów procesu, wielkości i kształtu drukowanego obiektu. Możliwość wytwarzania postaci leku zawierających kilka substancji leczniczych i uzyskania modyfikowanego profilu uwalniania każdego ze składników.	Wysoka temperatura ekstruzji – ryzyko degradacji substancji leczniczej. Konieczność uzyskania filamentu zawierającego równomiernie rozproszoną substancję leczniczą [6].

urządzenia ulega ogrzaniu, stopieniu, wytłoczeniu przez dyszę i naniesieniu na stolik, tworząc po zastygnięciu pojedynczą warstwę. Po zakończeniu tego etapu głowica urządzenia zostaje podniesiona i proces jest powtarzany, dzięki czemu wytwarzane są kolejne warstwy składające się na trójwymiarową strukturę obiektu. Konieczne jest, aby wszystkie składniki formułacji wykazywały stabilność w temperaturze wydruku, by zapobiec ewentualnym procesom rozkładu [22]. Degradacji substancji leczniczej można uniknąć poprzez odpowiedni dobór substancji pomocniczych, a szczególnie przez dodatków plastifikatorów, dzięki czemu ekstruzja może być prowadzona w niższej temperaturze [6].

Technologie druku przestrzennego oparte na ekstruzji mogą zostać zastosowane do wytwarzania różnych form leku, m.in. filmów ODF, tabletek kilkuskładnikowych o przedłużonym lub opóźnionym uwalnianiu substancji leczniczych (tabela 4).

Do istotnych zalet metod druku opartych na ekstruzji należy stosunkowo niski koszt urządzeń oraz ich prosta obsługa. Technologia FDM nie wymaga zastosowania rozpuszczalników, dzięki czemu zredukowany jest nie tylko czas, ale i koszty procesu związane z suszeniem preparatu [32].

Porównanie metod druku 2D i 3D

Przedstawione technologie różnią się między sobą warunkami panującymi w czasie druku oraz wymaganiami, które muszą spełniać stosowane

substancje. Otwiera to możliwość opracowania i optymalizacji procesu wytwarzania nawet złożonych strukturalnie formułacji. W tabeli 4 przedstawiono wady i zalety wyżej wymienionych technik druku dwu- oraz trójwymiarowego.

Główne korzyści wynikające z wprowadzenia metod druku 2D i 3D do wytwarzania postaci leku stanowią:

- wysoka wydajność i powtarzalność procesu, minimalizacja strat oraz możliwość wytwarzania niewielkich partii produktów leczniczych,
- sporządzanie preparatów o ściśle określonej zawartości substancji leczniczej, łatwa modyfikacja dawki,
- nadanie drukowanemu obiektowi złożonych kształtów niemożliwych lub bardzo trudnych do otrzymania tradycyjnymi metodami [36],
- wytwarzanie preparatów kilkuskładnikowych o modyfikowanym uwalnianiu substancji leczniczych [27, 30],
- dostosowanie składu preparatu pod względem rodzaju i ilości substancji pomocniczych dla określonej grupy wiekowej pacjentów lub w przypadku ryzyka wystąpienia alergii i nietolerancji [32],
- możliwość modyfikacji smaku, koloru, rozmiaru i kształtu postaci leku zależnie od preferencji i zdolności pacjenta do jej przyjęcia [37].

W piśmiennictwie coraz częściej zwraca się uwagę na możliwość wytwarzania tą metodą nie tylko leków produkowanych przez przemysł,

ale również leków sporządzanych na indywidualne potrzeby pacjenta [2–4]. Zgodnie z monografią Farmakopei Polskiej XI *Pharmaceutica*, preparaty przygotowywane do bezpośredniego użycia, tj. leki recepturowe, mogą być dopuszczone do obrotu bez wydanego przez odpowiedni organ pozwolenia na dopuszczenie [38]. Z uwagi na to, że nie są kontrolowane przed wydaniem, odpowiedzialność za jakość sporządzonego leku spoczywa na farmaceutyce. Sporządzanie leku recepturowego metodą druku 2D lub 3D wymagałoby zapewnienia wydzielonej przestrzeni pracy, zakupu odpowiedniej (-ich) drukarki (-ek) wraz z dedykowanym im oprogramowaniem, a także odpowiedniego przeszkolenia personelu apteki.

Substancje pomocnicze, stanowiące składniki leków recepturowych, podlegają dopuszczeniu do obrotu przez *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPL). Spośród substancji stosowanych w procesie druku obecnie na liście surowców farmaceutycznych znajdują się m.in. laktoza, chlorek sodu, alkohol etylowy. Zasadnym byłoby rozszerzenie listy o substancje przeznaczone do druku, a w szczególności pochodne celulozy, m.in. HPMC, a także kwas polimlekowy, alkohol poliwinylowy, makrogol.

Możliwość wdrożenia technologii druku do procesu sporządzania preparatów recepturowych w warunkach apteki szpitalnej potwierdzają innowacyjne rozwiązania zaproponowane przez zespół N. Sandlera [2]. W trakcie prowadzonych badań, przy zastosowaniu dwóch technologii: dwuwymiarowego druku atramentowego oraz ekstruzji w temperaturze pokojowej sporządzono filmy ODF na bazie HPC zawierające warfarynę w dawkach od 0,1 mg do 2 mg. Następnie preparaty te poddano ocenie i porównano z tradycyjnie sporządzonymi proszkami dzielonymi w saszetkach.

Warfaryna jest lekiem o działaniu przeciwnadciśnieniowym, oferowanym przez przemysł w dawce 3 mg oraz 5 mg. Charakteryzuje się ona niskim indeksem terapeutycznym, a jej dawkowanie zależne jest od wartości INR (*International Normalized Ratio*). Podanie warfaryny w dawce indywidualnie dobranej do potrzeb pacjenta wiąże się często z dzieleniem tabletek lub sporządzeniem preparatu recepturowego w aptece.

Filmy otrzymane przy zastosowaniu technik druku charakteryzowały się większą dokładnością dawkowania w porównaniu z proszkami dzielnymi. Stabilność substancji leczniczej potwierdzono 4-tygodniowym badaniem trwałości prowadzonym w temp. 19,6–21,5°C, przy wilgotności względnej wynoszącej 13,0–32,9%. Zastosowanie tzw. druku atramentowego spowodowało ponad 6-krotne skrócenie czasu sporządzenia preparatu. Dodatkową

korzyść stanowi łatwość przyjęcia preparatu w formie filmu ODF przy braku konieczności popijania wodą. Z tego względu mogą być one podawane m.in. dzieciom, pacjentom z dysfagią oraz restrykcjami płynowymi. Po zwilżeniu preparatu niewielką ilością wody, możliwe jest również podanie go przez zgłębnik nosowo-gardłowy.

Opisane wyniki badań świadczą o możliwości wprowadzenia technologii druku do sporządzania leków recepturowych w aptekach szpitalnych, szczególnie w przypadku preparatów zawierających substancje lecznicze o niskim indeksie terapeutycznym oraz stosowane w niewielkich dawkach [2].

Podsumowanie

Technologie druku 2D oraz 3D, a szczególnie druk atramentowy oraz technologie oparte na ekstruzji, mogą zostać wprowadzone do procesu wytwarzania kilkuskładnikowych postaci leku, dostosowanych do potrzeb pacjentów. Opisane metody druku dają możliwość wytworzenia złożonych preparatów w trakcie jednego procesu. Technologie te cechują się łatwą modyfikacją składu i kształtu wytwarzanego produktu, dzięki czemu mogą stanowić innowacyjną metodę wytwarzania leków recepturowych, szczególnie w warunkach apteki szpitalnej.

Otrzymano: 2019.09.20 · Zaakceptowano: 2019.09.25

Piśmiennictwo

1. Informacja o produkcie Spritam® (online). Dostępny w internecie: <https://www.spritam.com/>. Dostęp: 19.08.2019.
2. Öblom H., Sjöholm E., Rautamo M., Sandler N.: Towards Printed Pediatric Medicines in Hospital Pharmacies: Comparison of 2D and 3D-Printed Orodispersible Warfarin Films with Conventional Oral Powders in Unit Dose Sachets. *Pharmaceutics*. 2019, 11(7): 334.
3. Sandler N., Preis M.: Printed Drug-Delivery Systems for Improved Patient Treatment. *Trends Pharmacol Sci*. 2016, 37(12): 1070–1080.
4. Preis M., Öblom H. 3D-Printed Drugs for Children—Are We Ready Yet? *AAPS PharmSciTech*. 2017, 18(2): 303–308.
5. Preis M., Breitzkreutz J., Sandler N.: Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *Int J Pharm*. 2015, 494(2): 578–584.
6. Rahman Z., Barakh Ali S.F., Ozkan T., Charoo N.A., Reddy I.K., Khan M.A.: Additive Manufacturing with 3D Printing: Progress from Bench to Bedside. *AAPS J*. 2018, 20(6): 101.
7. Jan Pirożyński: Johannes Gutenberg i początki ery druku. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2002. ISBN 83-01-13785-1.
8. ISO 12637-1 – preview (online). Dostępny w internecie: <https://www.sis.se/api/document/preview/906778/>. Dostęp: 19.08.2019.
9. Khinast J., Rantanen J., Sandler N., Ihalainen P.: Perspectives of Printing Technologies in Continuous Drug Manufacturing. *Contin Manuf Pharm*. 2017, 525–549.
10. Azizi Machekposhti S., Mohaved S., Narayan R.J.: Inkjet dispensing technologies: recent advances for novel drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019, 14(2): 101–113.
11. Thabet Y., Lunter D., Breitzkreutz J.: Continuous inkjet printing of enalapril maleate onto orodispersible film formulations. *Int J Pharm*. 2018, 546(1–2): 180–187.
12. Wickström H., Palo M., Rijckaert K., Kolakovic R., Nyman J.O., Määtänen A., Ihalainen P., Peltonen J., Genina N., de Beer T., Löbmann K., Rades T., Sandler N.: Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing. *Eur J Pharm Sci*. 2015, 75: 91–100.

10. Alomari M., Vuddanda P.R., Trenfield S.J., Dodoo C.C., Velaga S., Basit A.W., Gaisford S.: Printing T3 and T4 oral drug combinations as a novel strategy for hypothyroidism. *Int J Pharm.* 2018, 549(1–2): 363–369.
11. Iftimi L. D., Edinger M., Bar-Shalom D., Rantanen J., Genina N.: Edible solid foams as porous substrates for inkjet-printable pharmaceuticals. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019, 136: 38–47.
12. Thabet Y., Sibanc R., Breitenbach A., Breitenbach J.: Printing pharmaceuticals by inkjet technology: Proof of concept for stand-alone and continuous in-line printing on orodispersible films. *J Manuf Process.* 2018, 35: 205–215.
13. Içten E., Giridhar A., Taylor L.S., Nagy Z.K., Reklaitis G.V.: Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for melt-based dosage forms. *J Pharm Sci.* 2015, 104(5): 1641–1649.
14. Genina N., Janßen E.M., Breitenbach A., Breitenbach J., Sandler N.: Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013, 85(3):1075–1083.
15. Genina N., Fors D., Palo M., Peltonen J., Sandler N.: Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates – Effect of print density in inkjet printing. *Int J Pharm.* 2013, 453(2): 488–497.
16. Buanz A.B.M., Saunders M.H., Basit A.W., Gaisford S.: Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. *Pharm Res.* 2011, 28(10): 2386–2392.
17. Palo M., Kolakovic R., Laaksonen T., Määttänen A., Genina N., Salonen J., Peltonen J., Sandler N.: Fabrication of drug-loaded edible carrier substrates from nanosuspensions by flexographic printing. *Int J Pharm.* 2015, 494(2): 603–610.
18. United States Patent US4575330A, Hull C. W., 1984.
19. Kollamaram G., Croker D.M., Walker G.M., Goyanes A., Basit A.W., Gaisford S.: Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *Int J Pharm.* 2018, 545(1–2): 144–152.
20. Smith D., Kapoor Y., Hermans A., Nofsinger R., Kesisoglou F., Gustafson T.P., Procopio A.: 3D printed capsules for quantitative regional absorption studies in the GI tract. *Int J Pharm.* 2018, 550(1–2): 418–428.
21. Jamróz W., Kurek M., Łyszczarz E., Szafraniec J., Knapik-Kowalczyk J., Syrek K., Paluch M., Jachowicz R.: 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. *Int J Pharm.* 2017, 533(2): 413–420.
22. Li Q., Guan X., Cui M., Zhu Z., Chen K., Wen H., Jia D., Hou J., Xu W., Yang X., Pan W.: Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *Int J Pharm.* 2018, 535(1–2): 325–332.
23. Khaled S.A., Burley J.C., Alexander M.R., Roberts C.J.: Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *Int J Pharm.* 2014, 461(1–2): 105–111.
24. Khaled S.A., Burley J.C., Alexander M.R., Yang J., Roberts C.J.: 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int J Pharm.* 2015, 494(2): 643–650.
25. Rowe C.W., Katstra W.E., Palazzolo R.D., Giritlioglu B., Teung P., Cima M.J.: Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing. *J Control Release.* 2000, 66: 11–17.
26. Fina F., Goyanes A., Gaisford S., Basit A.W.: Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int J Pharm.* 2017, 529(1–2): 285–293.
27. Robles-Martinez P., Xu X., Trenfield S.J., Awad A., Goyanes A., Telford R., Basit A.W., Gaisford S.: 3D printing of a multi-layered poly-pill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics.* 2019, 11(6).
28. Jamróz W., Szafraniec J., Kurek M., Jachowicz R.: 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res.* 2018, 35(9).
29. Zema L., Melocchi A., Maroni A., Gazzaniga A.: Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *J Pharm Sci.* 2017, 106(7): 1697–1705.
30. Boehm R.D., Miller P.R., Daniels J., Stafslie S., Narayan R.J.: Inkjet printing for pharmaceutical applications. *Mater Today.* 2014, 17(5): 247–252.
31. Viitala T., Genina N., Kolakovic R., Sandler N., Peltonen J., Ihala-inen P.: Printing technologies in fabrication of drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013, 10(12): 1711–1723.
32. Janßen E.M., Schliephacke R., Breitenbach A., Breitenbach J.: Drug-printing by flexographic printing technology – A new manufacturing process for orodispersible films. *Int J Pharm.* 2013, 441(1–2): 818–825.
33. Goole J., Amighi K.: 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2016, 499(1–2): 376–394.
34. Awad A., Trenfield S.J., Goyanes A., Gaisford S., Basit A.W.: Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discov Today.* 2018, 23(8): 1547–1555.
35. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Pharmaceutica Preparaty farmaceutyczne. Farmakopea Polska wydanie XI.* 2017, 1009–1011.